Zur quantitativen Beeinflussung der Zuckerausscheidung nach Verfütterung verschiedener Eiweissstoffe resp. Kohlehydrate.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

kgl. bayr. Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt

von

Georg Müller
appr. Arzt aus Bremen.

Tag der mündlichen Prüfung: 9. August 1906.

Erlangen 1906.
Druck der Univ.-Buchdruckerei von E. Th. Jacob.

Gedruckt mit Genehmigung der hohen medizinischen Fakultät zu Erlangen.

Referent: Prof. Dr. Penzoldt.
Dekan: Prof. Dr. Oeller.

Solange wir das Wesen des Diabetes und vor allen Dingen auch die Ursache vieler Formen desselben nicht kennen, wird die Therapie dieser Krankheitsgruppe naturgemäss keine ätiologische, sondern nur eine hygienisch-diätetische sein können.

Es ist zwar neuerdings eine vielversprechende Arbeit aus der v. Meringschen Klinik von O. Baumgarten erschienen, der die hohe Verwertbarkeit der Oxydationsprodukte des Zuckers, Glukon-, Zucker-, Schleimsäure feststellte und darauf die vielleicht aussichtsreiche Theorie gründete, es fehle dem Diabetiker an den das intakte Zuckermolekül spaltenden Fermenten. Trotzdem werden vorläufig noch die oben erwähnten Massnahmen die Therapie des Diabetes beherrschen.

In den letzten Jahren stand vorwiegend die Frage der Zuckerbildung aus Eiweiss im Vordergrunde des Interesses. Eine grössere Anzahl von Physiologen und Klinikern haben sich mit diesem Problem beschäftigt.

Nach dem heutigen Stande der Dinge kann es wohl keinem Zweifel unterliegen, dass, jedenfalls im Diabetes, auch nach Eiweisszufuhr vermehrte Zuckerausscheidung auftritt, womit freilich für vermehrte Zuckerbildung noch nichts präjudiciert sein soll.

Die meisten dieser Arbeiten, auf der Grundlage von Tierexperimenten, beschäftigen sich nur mit dem qualitativen Zuckernachweis, doch liegen auch einige vergleichende Untersuchungen vor, die der quantita-

tiven Umwandlung von Kohlehydraten und Eiweiss in Zucker gewidmet sind.

Zum Teil auf v. Noordens Anregung, der über relativ gute Ausnutzung des Haferschleimes durch Diabetiker berichtete, sind Ermittlungen angestellt worden über die quantitative Zuckerausscheidung nach Haferschleimdarreichung. Jedoch sind diese Versuche ebenso wie analoge mit verschiedenen Kohlehydraten und Eiweisstoffen in ihren Ergebnissen zunächst noch widerspruchsvoll, ohne dass dafür die Technik der Untersucher verantwortlich zu machen wäre. Nachdem nun Lüthje im vorigen Jahre durch darauf hinzielende Versuche festgestellt hat, dass die Umgebungstemperatur von grossem Einfluss auf die Zuckerausscheidung ist, lag der Gedanke nahe, dass jene Widersprüche früherer Versuche z. T. vielleicht durch Nichtbeachtung der Aussentemperatur hervorgerufen seien. Aus diesem Grunde unternahm ich auf Veranlassung Herrn Prof. Dr. Lüthjes im Laboratorium der medizinischen Klinik zu Tübingen neue, entsprechende Versuche, in denen die Temperatur genau berücksichtigt wurde.

Im Folgenden werde ich die wichtigste Literatur, soweit sie sich mit Zuckerbildung und -ausscheidung beschäftigt, kurz besprechen; sodann werde ich über meine eigenen Versuche berichten, die leider vorzeitig abgebrochen werden mussten, aber doch einiges Erwähnenswerte ergeben zu haben scheinen.

Es soll nun zunächst über die wichtigeren Versuche, betreffend die Entstehung von Glykogen aus Kohlehydraten berichtet werden. Die sehr zahlreichen in dieser Richtung angestellten Versuche sind meistens in der Weise ausgeführt worden, dass ein geeignetes

Tier durch tage- resp. wochenlanges Hungern »annähernd glykogenfrei« gemacht und dann mit den für den Versuch in Aussicht genommenen Nahrungsstoffen gefüttert wurde. Nach Tötung des Tieres wurde dann das Glykogen der Leber (in vielen Fällen auch der Muskeln und des übrigen Körpers) nach der Külzschen oder besser nach der Pflügerschen Methode quantitativ ermittelt. Kontrolltiere dienten dazu, die Menge etwaigen »Restglykogens«, das nach dieser Vorbereitung noch in der Leber enthalten sein konnte, festzustellen. Zu wie unsicheren Resultaten aber diese Methode, eine zuverlässige Kontrolle zu schaffen, führen kann, zeigt sehr schön ein Vergleich zweier Versuche v. Merings und Pflügers.

Eine 17,5 kg schwere Dogge v. Merings wurde nach 21 Hungertagen 4 Tage lang mit 500 gr Ochsenfibrin gefüttert; in der Leber fanden sich 16,3 gr Glykogen. Da ein Kontrollhund von gleicher Grösse nach ebenfalls dreiwöchentlichem Hunger in der Leber nur 0,48 gr Glykogen aufwies, schloss v. Mering begreiflich in ersterem Falle auf Glykogenbildung aus dem verfütterten Eiweiss. Dagegen fand Pflüger in der Leber eines 35 kg schweren Hundes nach 28 Hungertagen noch 22,5 gr Glykogen. Ebenso wiesen in einer Versuchsreihe von Ed. Külz Tauben, obgleich sie in ganz gleicher Weise ernährt waren, Unterschiede im Gehalt an Leberglykogen von 0,91 % bis 8,89 % auf.

An Versuchen über Verfütterung von Kohlehydraten an Tiere liegen bisher im wesentlichen folgende vor.

Die älteste ist wohl eine vergleichende Untersuchung von F. W. Pavy, deren Resultate kurz folgende sind:

11 Hunde, mit Fleischnahrung gefüttert, ergaben durchschnittlich: Lebergewicht: Körpergewicht 1 : 33 (1 : 33 — 1 : 21) und 7,19 % Leberglykogen.

5 Hunde, vegetabilisch genährt, ergaben durchschnittlich Lebergewicht: Körpergewicht 1 : 15 (1 : 10,5 — 22,5) und 17,23 % Leberglykogen. Dabei waren die Lebern ersterer Tiere dunkel und von fester Konsistenz, die letzteren waren blass, geschwollen, weich und zerreisslich. Der Einfluss der kohlehydratreichen Nahrung auf den Gehalt der Leber an Glykogen ist also deutlich ausgesprochen. Vergleichende Versuche Pavys an hungernden und mit Stärke und Zucker ernährten Kaninchen fielen in völliger Übereinstimmung mit obigen Resultaten aus.

Aus den nächsten Jahrzehnten sind noch folgende Versuche, die die Resultate Pavys bestätigen, zu erwähnen. Tscherinoff fand 1869 bei Hühnern das Leberglykogen durch Trauben- und Rohrzuckernahrung anwachsen auf 14,7 %. Salomon fand 1874 in der Leber eines Kaninchens von 1300 gr 8 gr Glykogen nach Kartoffel- und Rohrzuckernahrung. Hergenhahn, Prausnitz und Ed. Külz konnten 1890 und 91 in den Lebern von Hühnern, die mit Rohrzucker gefüttert waren, Zunahme des Glykogens bis zu fast 12 % konstatieren. J. Otto fand sogar 1891 bei Hühnern und Kaninchen Leberglykogengehalt von 15,3 % resp. 16,85 %. 3 Jahre vorher hatte Erwin Voit durch Reisnahrung bei Gänsen Glykogenansatz bis zu 10,5 % erzielt.

Von besonderem Interesse sind die Untersuchungen Ottos im Münchener Physiologischen Laboratorium über die Entstehung des Glykogens, die nach

Ottos Tode durch Carl Voit bekannt gegeben wurden. Otto und Voit legten den Plan ihrer Untersuchungen ganz anders an wie die meisten übrigen Forscher, die lediglich aus dem Glykogenzuwachs der Leber ihre Schlüsse zogen, aber dabei nicht dem Einwurf begegnen konnten, dass aus dem zerfallenen Körpereiweiss Kohlehydrat abgespalten und in der Leber als Glykogen abgelagert sei. Hier setzen Ottos und Voits Gedankengang ein. Wenn das in der Leber abgelagerte Glykogen nicht aus den Kohlehydraten der Nahrung stammte, so kommt, da nach ihrer Voraussetzung Glykogenbildung aus Fett nicht existiert, nur das zerfallene Körpereiweiss als Ursprung des Glykogens in Betracht. Nun lässt sich die Menge des Eiweiss-Kohlenstoffs mit Hilfe des Stickstoffs im Urin und Kot genau berechnen. Die daraus berechenbare Kohlehydratmenge kann, was aber sehr unwahrscheinlich ist, in ihrer Gesamtheit als Leberglykogen abgelagert werden, in Wirklichkeit wird man nur mit einem grösseren oder geringeren Bruchteil zu rechnen haben, während ein anderer Teil oxydiert ist. Wenn nun in der durch langes Hungern sehr glykogenarm gemachten Leber der Versuchstiere nach Verfütterung mit Kohlehydraten und darauffolgender Tötung sich eine erheblich grössere Menge Glykogen nachweisen lässt, als dem vom zerfallenen Eiweiss abspaltbaren Kohlenstoff entspricht, so muss ein Teil wenigstens auf die Nahrung zurückgeführt werden. Die Experimente Ottos an Hühnern und Tauben sind nun einstimmig im Sinne dieser letzteren Möglichkeit ausgefallen. Von den vielen Versuchen Ottos an Kaninchen und Hühnern soll ein typisches Beispiel angeführt werden, die an-

deren Versuche sind mit Ausnahme derjenigen mit Milchzucker diesem ähnlich. Otto stellte Versuche an mit: Rohrzucker, Traubenzucker, Maltose, Lävulose und Milchzucker.

Ein Hahn, 1728 gr schwer, hungert 5 Tage und erhält dann 50 gr Traubenzucker; nach ca. 8 Stunden wird er getötet. Bei seinem Kontrolltiere fand Otto nach dieser Frist gar kein Glykogen mehr vor. Legt man nun der Berechnung des etwaigen Restglykogens die auf Grund sehr umfangreicher Untersuchungen aufgestellten Külzschen Tabellen zu Grunde, so konnte der Hahn an Restglykogen in Leber und übrigem Körper in maximo 2,130 gr enthalten. Nun fand Otto im Gesamtkörper seines Hahnes aber 10,35 gr Glykogen. Aus dem N der Exkremente liessen sich durch Rechnung 1,51 gr Kohlenstoff feststellen, die in maximo als 3,397 gr Glykogen abgelagert sein konnten; dazu 2,130 gr Restglykogen = 5,527 gr Glykogen, das nicht auf die zugeführte Nahrung zurückgeführt zu werden braucht. Es bleiben dann immer noch 4,832 gr, die nicht aus Eiweiss abgeleitet werden können.

Bemerkenswerter Weise ergaben die Versuche mit Milchzucker ein negatives Ergebnis. Im Übrigen erhielten Ottos Versuche Bestätigung durch Hergenhahns in gleicher Weise angestellte Experimente. Versuche von Lusk und Cremer mit Milchzucker an Kaninchen, die nur geringe, positive Resultate ergaben, sind nicht mit Sicherheit zu verwerten, da der Gehalt der Muskeln an Glykogen nicht bekannt ist. Dagegen stimmten Versuche von Kausch, Socin und Weinland mit Milchzucker an Kaninchen mit den Befunden Ottos überein.

Sehr umfangreiche Versuche an Hühnern und Kaninchen hat noch Ed. Külz angestellt, deren Ergebnisse ihn zu der Behauptung geführt haben, dass nicht nur alle Kohlehydrate, sondern auch die verschiedensten, diesen nahestehenden Stoffe Glykogen erzeugen.

Pflüger beschäftigt sich in seinem grossen Werk: »Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit« eingehend mit diesen Versuchen und sucht die Külzschen Schlussfolgerungen zu widerlegen. Er begründet dabei eingehend, inwiefern diesen Versuchen wegen ungeeigneter Anordnung, Auswahl der Tiere, unberechtigten Schlussfolgerungen keine Beweiskraft zukomme. Die grosse Mehrzahl der Külzschen Experimente besteht nicht vor der von Otto und Voit angegebenen Probe. Külz hat ferner nur das Glykogen der Leber bestimmt, in der allerdings oft bestätigten Annahme, dass das des übrigen Körpers gerade soviel betrage. Nun hat Hergenhahn jedoch nachgewiesen, dass Zu- und Abnahme des Glykogens in Leber und übrigem Körper keineswegs immer parallel gehen. Zu denken gibt auch die von Athanasiu gefundene Tatsache, dass bei Phosphorvergiftung das Fett aus dem übrigen Körper in die Leber einwandert. Eine sorgfältige Untersuchung B. Schöndorffs hat ergeben, dass auf 100 gr Leberglykogen kommen können im übrigen Körper 76,17 —398 gr beim Hunde. Nach Hungerversuchen fand Külz selber im Körper 26 mal mehr Glykogen als in der Leber. Vielfach sind bei Külz' Versuchen die Unterschiede so gering, dass sie sich kaum über Beobachtungsfehler erheben.

Das Verhalten verschiedener Kohlehydrate im

diabetischen Organismus haben v. Mering und Minkowski untersucht, und zwar am pankreaslosen Hunde. Minkowski hat eingehend darüber berichtet im Archiv f. experiment. Pathologie und Pharmakologie 1893. Bei Verfütterung gewöhnlicher Stärke zeigte sich, dass deren Resorption sehr herabgesetzt war, der grössere Teil wurde mit den Faeces wieder ausgeschieden, natürlich hat dieser Befund mit dem eigentlichen Diabetes nichts zu tun.

Von besonderem Interesse war die Prüfung des Verhaltens der Laevulose, dem auch eine grössere Anzahl von Versuchen gewidmet wurden.

Statt der vielen ähnlich ausgefallenen Versuche werde über einen ausführlicher berichten.

Versuch 17. Nach Pankreasexstirpation scheidet der Hund bei reiner Fleischnahrung aus:

61,4 gr D., 21,12 gr N. Nach 100 gr Laevulose: 98,3 gr D., 2,2 gr Laevulose, 15,12 gr N. Diese letztere Stickstoffmenge hätte nur 45 gr D. entsprochen, also Mehrausscheidung 53 gr.

Nach 200 gr Laevulose und ohne Fleisch: 105,6 gr D. 15,6 gr Laevulose, 7,8 gr N. Letztere hätten nur 23 gr D. entsprochen, also Mehrausscheidung von 82 gr D.

Die Laevulose ist also teilweise im Organismus verwertet worden, teilweise als solche, teilweise als Dextrose mit dem Urin ausgeschieden worden.

Nach Verfütterung von Rohrzucker ergab sich nur eine Mehrausscheidung von Traubenzucker, und zwar wurden nach 30 gr von ersterem einmal 16 gr, ein anderes Mal 24 gr von letzterem im Urin nachgewiesen.

Ein gleiches Verhalten zeigte, wenn auch in geringerem Masse, der Milchzucker.

Bei einem menschlichen Diabetes schwerer Form

hat Fr. Voit den Milchzucker geprüft und feststellen können, dass die Hälfte bis mehr als 2 Drittel im Harn als Traubenzucker erschien.

Über die Entstehung von Glykogen und Zucker aus Eiweiss.

Von jeher haben die Autoren, die sich mit dem Stoffwechsel des diabetischen Organismus beschäftigten, gefunden, dass die Grösse der Eiweissdarreichung von Einfluss ist auf die Zuckerausscheidung, wenn auch in beschränkterem Masse, als dies bei Verfütterung von Kohlehydraten der Fall ist. Der Rückschluss lag nahe, dass Eiweiss eine der Glykogenquellen des Körpers ist. In der Tat nahmen und nehmen noch weitaus die meisten Kliniker und Physiologen an, dass der Organismus zur Glykogenbildung aus Eiweiss befähigt ist und zwar wird diese Auffassung mit einer grossen Anzahl von Experimenten belegt. Dieser weitverbreiteten Ansicht trat 1903 Pflüger in seinem obenerwähnten Werk: »Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit« entgegen und führte durch eine gründliche Kritik aller bisher erschienenen Arbeiten den Nachweis, dass Glykogenbildung aus Eiweiss nicht erwiesen sei.

Schon Claude Bernard, der Entdecker des Glykogens, und die ersten Untersucher dieses Stoffes vertreten diese von Pflüger bekämpfte Anschauung; denn sie sahen regelmässig nach Fleischfütterung der Versuchstiere Vermehrung des Leberglykogens auftreten. Da ihnen jedoch unbekannt war, dass alles Fleisch Glykogen enthält und den meisten Eiweissstoffen Kohlehydratmoleküle angelagert sind, so können diese Versuche natürlich nicht als Beweis dienen

für das, was sie beweisen sollten. Erst Sanson hat das Vorkommen des Glykogens im Fleisch festgestellt. Ein weiterer Beweis war für Claude Bernard sein bekannter Versuch mit Fliegenmaden, die aus Eiweiss grosse Mengen von Glykogen gebildet haben sollten. Ed. Külz hat diese Angabe Claude Bernards nachgeprüft, konnte aber nur so wenig Glykogen aus den Tieren darstellen, dass die Kohlehydrate des Eiweisses zur Erklärung hinreichten. Versuche von Stokvis 1856 und Tscherinow 1865 können aus demselben Grunde, wie die Claude Bernards, keine Gültigkeit beanspruchen.

Weiss, Luchsinger, Dock, Naunyn fanden nach Verabfolgung verschiedener Eiweissarten an Kaninchen und Hühner nur unbedeutende Mengen Glykogen, die denen des Restglykogens nahe standen.

Der gleichen Beurteilung unterliegen die von Wolffberg angestellten Versuche an Hühnern, die 2 Tage gehungert hatten und mit Pferdefleisch gefüttert wurden. Der Wert dieser Versuche ist schon durch Ed. Külz in seinen »Beiträgen zur Kenntnis des Glykogens« in Frage gestellt worden. Die Tiere sind keineswegs sicher glykogenfrei gewesen; aus der Leber liess sich nur verhältnismässig wenig davon darstellen; das Pferdefleisch war sicher nicht frei von Glykogen. Eine grössere Reihe von Versuchen hat v. Mering 1877 an Hunden und Kaninchen angestellt, die er längere Zeit hungern liess, dann mit Pferdefleisch und anderen Eiweissarten fütterte, und die in ihrer Leber beträchtliche Mengen von Glykogen aufwiesen. Diesen Versuchen stellt Pflüger, um sie zu entkräften, die Tatsache gegenüber, dass einer seiner Versuchshunde von 33,6 kg nach 28 Hungertagen

noch 22,5 gr Glykogen in der Leber aufwies. Eine Untersuchung von B. Finn an Hunden und Kaninchen, die nach einigen Hungertagen mit Fibrin und Eiweiss gefüttert wurden, ergab nur geringe Mengen von Glykogen, das auch zum Teil noch nach mangelhafter Methode dargestellt war; Pflüger spricht daher diesen Versuchen jeden Wert ab.

Besondere Beachtung haben die sehr umfangreichen Untersuchungen gefunden, die Ed. Külz an Tauben und Hühnern anstellte. Durch eine sehr grosse Anzahl von Vorversuchen wurde der Glykogengehalt der Leber von Tauben nach verschieden langer Hungerzeit festgestellt. Diese Voruntersuchungen (zum Vergleich wurden auch gut genährte Tauben herangezogen) ergaben nun ein Schwanken des Glykogengehaltes in sehr weiten Grenzen (bei den gut genährten Tieren um das 20 fache!) Es liess sich also von vornherein sagen, dass in den eigentlichen Versuchen nur grosse Glykogenbefunde verwertbar sein würden. Nun ergaben die eigentlichen Versuche (Fütterung mit »glykogenfreiem« Fleischpulver an 2 Tauben nach 3 resp. 7 Hungertagen) aber Glykogenwerte, die sich nur wenig über die bei den Kontrollversuchen gefundenen erhoben, so dass von einem positiven Resultate nicht wohl die Rede sein kann. Bei den in gleicher Weise mit Hühnern angestellten Versuchen erhob sich der Durchschnitt des Gesamtglykogens von 1,634 g auf ein kg Tiergewicht nur wenig über den Maximalwert 1,605 gr Glykogen der Kontrolltiere. Nun hatten letztere aber 7—10, erstere nur 2 resp. 7 Tage gefastet. Ferner weist Pflüger daraufhin, dass das verfütterte Eiweiss nicht glykogenfrei gewesen ist, und urteilt schliesslich: »Es ist ganz ein-

leuchtend, dass diese Versuche den Beweis des Gegenteiles liefern. Trotz ungeheurer Eiweissmästung entstand keine Anhäufung von Glykogen.« Dieselben Einwände sind gegen spätere Versuche Külz' mit Hühnern zu erheben, die mit Fibrin gefüttert wurden.

Auf Veranlassung Pflügers stellte Schöndorff Versuche mit Fröschen an, die in mehreren Versuchsreihen mit glykogenfreiem Caseïn gefüttert wurden. Die Tiere nahmen beträchtlich zu an Gewicht, trotzdem war keine Vermehrung des Leberglykogens nachweisbar. Schöndorff schliesst daher, dass ein Eiweissstoff, der keine Kohlehydrate enthält (was er vom Caseïn annahm), kein Glykogen bilden kann.

Blumenthal und Wohlgemuth bestätigten in einer Nachprüfung die Resultate Schöndorffs und fanden dasselbe auch für den Leim. Dagegen führte Verfütterung des kohlehydrathaltigen Ovalbumins zu deutlicher Vermehrung des Leberglykogens.

Bendix versuchte die so oft in Zweifel gezogene Glykogenfreiheit der Leber durch anstrengende Muskelarbeit seiner Versuchstiere zu erzielen. Die Hunde wurden dann mit Caseïn und Leim gefüttert. Nun hat Külz jedoch durch längeres Fasten und länger dauernde körperliche Arbeit seiner Hunde diese nicht glykogenfrei machen können. Übrigens erzielte Bendix Glykogenansatz auch nur in geringer Menge.

In neuester Zeit hat Rolly Versuche an Kaninchen veröffentlicht, die durch Strychnin glykogenfrei gemacht sein und hernach wieder Leberglykogen angehäuft haben sollten, die Menge war jedoch so gering, dass sie keine sicheren Schlüsse zuliess.

Eine besondere Stütze der Ansicht, dass der tierische Organismus aus Eiweiss Zucker bilden könne,

haben, wie schon erwähnt, die Erfahrungen beim künstlichen und genuinen Diabetes geboten.

v. Mering hat als erster die Verhältnisse am durch Phloridzin diabetisch gemachten Hunde geprüft. Bekanntlich beraubt das Phloridzin die Nierenepithelien der Fähigkeit den Blutzucker zu retinieren. Die wichtigsten Experimente v. Merings sind folgende: I. Ein Hund von 8800 gr Gewicht hungert ca. 3 Wochen und wird vom 5. Tage an durch Phloridzin diabetisch gemacht. Er scheidet 67,76 gr Zucker aus, nach Abzug des Phloridzinzuckers 58,76 gr. II. Ein hungernder Hund von 26200 gr Gewicht scheidet in 13 Tagen auf Phloridzindarreichung und nach Abzug des aus diesem gebildeten Zuckers 252,1 gr Zucker aus. III. Ein hungernder Hund von 6200 gr Gewicht scheidet in 14 Tagen (nach Abzug wie oben) 74,5 gr Zucker aus.

Eine sehr erhebliche Zuckerausscheidung, nämlich 1288 gr erhielten Hartogh und Schumm von einer 60 kg schweren Dogge, die sie bei reichlicher Fettnahrung durch angestrengte Arbeit möglichst glykogenfrei zu machen suchten. In diesem Versuche wurde ebenso wie in dem folgenden der Diabetes durch Phloridzininjektionen erzeugt.

Kumagava gelang es, bei absoluter Carenz einen Hund von 17 kg 98 Tage am Leben zu erhalten. Auf verschiedene Phloridzininjektionen schied er je ca. 10 gr Zucker aus. Am 39. Tage, als er noch 11 kg wog, waren nach Verabfolgung von 2,5 gr Phloridzin am folgenden Tage 62 gr Zucker im Urin nachweisbar.

Den Versuchen mit Phloridzintieren haftet der grosse Übelstand an, dass es sich dabei schliesslich doch um eine Vergiftung des Tierkörpers handelt, die

an sich schon beträchtliche Veränderungen im Ablauf des normalen Stoffwechsels nach sich ziehen könnte.

Eine grosse Anzahl von Stoffwechselversuchen — natürlich unter möglichster Berücksichtigung der therapeutischen Anforderungen — sind von verschiedenen Klinikern an Diabetikern vorgenommen worden. Hier liegt nun eine Hauptschwierigkeit in der genauen Durchführung des Ernährungsplanes. Ist doch für den Diabetiker das Brot, was dem Morphinisten das Morphium bedeutet. Von vornherein sind natürlich alle Versuche auszuscheiden, die nicht strengste Überwachung des Patienten garantieren und bei denen nicht die vorhergehende Lebensweise genau bekannt ist.

Von Külz liegen nun Beobachtungen vor an einem 27 jährigen Diabetiker, der bei blosser Caseïnnahrung in 5 Tagen etwa 440 gr Zucker ausschied.

Naunyn berichtet aus seiner reichen Erfahrung unter anderen von einem 18 jährigen Diabetiker, der bei Nahrungsaufnahme von 500 gr Fleisch und 50 gr Traubenzucker 43 gr Zucker ausschied, dagegen bei 1500 gr Fleisch zuckerfrei war. Hier ist aus dem Fleisch überhaupt nur wenig Zucker oder dieser in einer leichter angreifbaren Form abgespalten worden. Über die Resultate bei Kombination von Eiweiss- und Zuckerdarreichung gibt Naunyn an, dass beide sich in ihrer schädlichen Wirkung summieren können. Wenigstens wurde von dargereichter Dextrose mehr zersetzt, wenn weniger Eiweiss gegeben wurde.

Demgegenüber hält Pflüger an seinem negierenden Standpunkt fest; er weist darauf hin, dass ein Mensch von 60 kg 2500 gr Zucker (aus Glykogen) enthalten könne, eine reiche Quelle, die lange Zeit

hindurch auch ohne Aufnahme von Kohlehydraten täglich grosse Mengen Zucker liefern kann. Bei vermehrter Eiweissdarreichung werde naturgemäss die Bestreitung des Stoffwechsels in höherem Masse von diesem Nahrungsstoffe übernommen, eine gewisse Menge Zuckers, die bisher noch täglich oxydiert wurde, wird dadurch aus dem Stoffwechsel verdrängt und muss als Dextrose durch die Nieren zur Ausscheidung gelangen.

Eine viel umstrittene Frage, mit deren Beantwortung sich eine grosse Anzahl von Arbeiten beschäftigt, stellt das Verhältnis D : N im Harn dar. Minkowski, der sich zuerst eingehender mit diesem Quotienten befasst hat, will in ihm eine Constante zwischen Zuckerausscheidung und Eiweissumsatz erkannt haben, die, durchschnittlich 2,8 betragend, von etwa 2,6—3,1 schwanke. Er meint, dass in den hier gefundenen Zahlen das Verhältnis Ausdruck findet, indem im Organismus die Zuckerbildung aus Eiweiss vor sich geht. Auch die meisten anderen Autoren haben diesem Befunde die von Minkowski gegebene Deutung beigelegt. Jedoch hat schon Minkowski selbst ausnahmsweise Werte von 0,41—7,71 gefunden. Bei Pflügers, sich über viel längere Zeiträume erstreckenden Versuchen bei Pankreas-Diabetes von gleichbleibender Intensität zeigte $\frac{D}{N}$ eher das Verhalten einer Kurve, die, von Werten unter 1 anfangend, auf etwa 2,3 langsam anstieg und dann wieder bis zu 1 sank.

Rumpf fand bei Phloridzinversuchen an einer wohlgenährten Dogge von 60 kg, die er angestrengt arbeiten liess und dann mit reichlich Fett und wenig

Eiweiss fütterte, höhere $\frac{D}{N}$-Werte als Minkowski und als theoretisch vorkommen dürfen, einmal findet sich der Wert 12,2.

Lüthje fand bei einem pankreaslosen Hunde, den er mit Glycerin und Blutserum fütterte, so gewaltige Zuckerausscheidung, dass $\frac{D}{N}$ bis 14,6 anstieg.

Einen prinzipiellen Fortschritt zur Lösung der Eiweiss-Zucker-Frage bedeuten Lüthjes im Jahre 1904 veröffentlichte Versuche mit Verfütterung von Eiweiss an pankreaslose Hunde. Hierbei ergaben sich weit höhere Ausscheidungen als in den früheren Versuchen und sie legen den Rückschluss auf Zuckerbilduug aus Eiweiss sehr nahe.

Versuch I. Am 28. Mai 1902 wird ein Hund von 13 kg Gewicht operiert. Der Hund hatte früher durch Hungern einen ganz erheblichen Teil seines Körpergewichtes eingebüsst, in den letzten 3—4 Wochen Fleischnahrung nur einen Teil davon wiedergewonnen, konnte also nicht als sehr glykogenreich gelten.

Vom 28. V. bis 22. VI. Hungerperiode.

Gesamtzuckerausscheidung = 200,9 gr
Restglykogen (auf 1000 gr Tier 11 gr gerechnet) = 132 gr
132 gr Glykogen entsprechen 145 gr Zucker

Überschuss = 56 gr

Versuch II. Am 3. Januar 1902
Operation, Gewicht = 9000 gr
Bis 15. I. wenig oder teilweise nichts gefressen
16. I.—9. II. Gesamtzuckerausscheidung = 1271,3 gr
Nahrung: 16,500 gr mageres Pferdefleisch mit maximal gerechnetem Glykogengehalt (3 %) = 495,0 gr
495 gr Glykogen entsprechen Zucker: = 550,0 gr
ungedeckt = 721,0 gr,
die teils aus Restklygogen, teils aus dem verfütterten Pferdefleisch abzuleiten wären.

V. Versuch. Hund von 18 kg Gewicht hungert vom 17. Dez. 02 bis 3. Jan. 03; am 21. Nov. Operation. Vom 3.—13. Jan. Nutrosenahrung in wechselnder Menge, vom 14.—20. Jan. wieder Hungerperiode
Gesamtzuckerausscheidung = 1354,40 gr
Unter Zugrundelegung des höchsten, je gefundenen, aber hier sicher viel zu hohen Wertes für Restglykogen 4 % = 720 gr Glykogen; als Zucker = 800,0 gr
Überschuss, der aus der Nahrung abzuleiten wäre = 554,40 gr

Der 2 Jahre später unter peinlicher Beobachtung aller von Pflüger geforderten Cautelen angestellte Versuch ergab das gleiche Resultat. Gewicht des Hundes 5800 gr. Gesamtzuckerausscheidung: = 1176 gr
Glykogengehalt 5,8 × 40 = 232 gr, als Zucker = 257 gr
Überschuss = 919 gr,
die nur aus dem verfütterten Eiweiss zu erklären waren.

Noch eclatantere Zahlen bringt ein von Pflüger vorgenommener Versuch.

Gewicht des Hundes	= 10,3 kg.
Vom 24. XII. 05 bis 26. II. 06 Gesamtzuckerausscheidung	= 3097 gr
Aus Restglykogen erklärbar	= 422,3 gr
Überschuss	= 2674,7 gr,

die nur als aus dem verfütterten Eiweiss stammend erklärbar sind.

Vergleichende Untersuchungen über die quantitative Kohlehydratbildung aus verschiedenen Eiweissstoffen im Tierkörper sind zuerst von Lusk und Halsey in Angriff genommen worden.

Halsey liess Hunde bei gleichzeitiger Phloridzininjektion so lange hungern, bis der Quotient $\frac{D}{N}$ einigermassen constant blieb. Dann verfütterte er Caseïn, Hühnereiweiss, Leucin und Fett. Nach seinen Berechnungen ergaben 100 gr Hühnereiweiss 6—8 gr Zucker mehr als die gleiche Menge Caseïn. In gewissem Gegensatz hierzu steht die Tatsache, dass Külz bei Ernährung eines Diabetikers mit Caseïn grosse Zuckerausscheidung erzielte.

Lüthje benutzte zu seinem Versuche einen sehr geeigneten und willigen 22 jährigen Diabetiker, dem unter andern abwechselnd Rindfleisch, Eieralbumin, Caseïn, Pankreas- und Thymussubstanz gereicht wurden. Den störenden Einwirkungen der Toleranzschwankungen begegnete Lüthje dadurch, dass er durch extremen Wechsel in der Nahrung möglichst grosse Ausschläge zu erzielen suchte, sowie durch Wiederholung derselben Versuche. Aus Lüthjes Tabellen lässt sich folgende Skala der Eiweissarten, geordnet nach der Intensität der entsprechen-

den Zuckerausscheidungen aufstellen: Caseïn, Pankreaseiweiss, Rindfleisch, Eiereiweiss, Kalbsthymus. Nach Ablehnung anderer Möglichkeiten bespricht Lüthje die nahe liegende Annahme, dass die verschiedenen Eiweisskörper ungleiche Kohlehydratmengen in sich beherbergen. Eine Stütze findet diese Auffassung in den analogen Resultaten chemischer Spaltungen von Eiweisskörpern, die allerdings der Unsicherheit der Methoden wegen nur mit Vorsicht zu verwenden sind. Vielleicht sind auch das im Caseïn und Pankreaseiweiss in grosser Menge enthaltene Nuclein und Leucin zur Erklärung der grösseren Zuckermengen heranzuziehen; doch bedarf es noch eingehender Nachprüfungen, ehe darüber Sicheres zu sagen ist.

Ein Jahr später setzte Lüthje die Versuche an demselben, nunmehr sehr reducierten Diabetiker fort, doch fanden sie durch baldigen Tod desselben ein vorzeitiges Ende. Eine Vergleichung zwischen Hühnereiweiss und Caseïn ergaben auch dieses Mal für letzteres grössere Zahlenwerte. Auch $\frac{D}{N}$ zeigte bei den Caseïnsversuchen erheblich höhere Werte.

Im Vorjahre erschien aus der medizinischen Klinik in Helsingfors eine umfangreiche Arbeit von Einar Therman, der ebenfalls verschiedene Eiweissstoffe auf ihre Fähigkeit zur Zuckerbildung prüfte.

Therman bespricht zunächst einige frühere Untersuchungen. Darauf referiert er eingehend über die beiden soeben besprochenen Arbeiten von Lüthje.

Die von Therman mit grösster Sorgfalt in Bezug auf Versuchsbedingungen, Voruntersuchungen u. s. w. angestellten Versuche beziehen sich auf Ver-

gleiche zwischen Schweinefleisch, Käse, Hühnereiweiss, Leim und Fett. Es wurden Versuchsperioden von vier Tagen gewählt, dazwischen einige Tage mit knapper Kost eingeschoben, um die einzelnen Versuchsperioden möglichst unabhängig von einander zu gestalten.

Bemerkenswert aus Thermans erstem Versuche ist das Ergebnis, dass bei Käsedarreichung die Urinzuckermenge stets am höchsten war und einmal nach Wiederholung des Käseversuches Zucker in dem vorher freien Urin sogleich wieder auftrat. Dagegen liess sich wegen Schwankungen der Toleranz über die Fleisch-, Ei- und Leimnahrung nichts Bestimmtes aussagen.

Auch bei Thermans zweitem Versuch ist in der Käseperiode die Zuckerausscheidung am grössten, bei Eierkost am geringsten, Fleisch und Leim halten die Mitte und weisen ungefähr gleiche Zahlen auf.

Der 3. und 4. Fall bieten keinen bemerkenswerten Befund. Auch der 5. Versuch bestätigte im wesentlichen die Ergebnisse der früheren.

Zusammenfassend sagt Therman: »In Anbetracht der möglichst gleichartigen Verhältnisse, unter denen die Versuche ausgeführt sind und der Übereinstimmung in den einzelnen Fällen und in ein und demselben Falle bei erneuerten Perioden können die Differenzen, die bei verschiedener Versuchskost im Zuckergehalt des Harnes und in der Grösse des Quotienten N : D beobachtet worden sind, nicht auf zufälligen Ursachen beruhen. Die Versuche bestätigen also auch das in früheren Untersuchungen beobachtete Verhältnis, dass verschiedene Eiweisskost einen verschiedenartigen Einfluss auf die Grösse der Zuckerausschei-

dung ausübt.« Die Reihenfolge der geprüften Substanzen ist demnach: Caseïn, Fleisch, Eiweiss, Fett. Die Stellung des Leimes zwischen den 3 ersteren Stoffen ist wechselnd gewesen, sie liess sich nicht eingehend prüfen, da die Patienten begreiflich den Leim nur ungern zu sich nahmen.

Wenig brauchbare Resultate haben Stradomskys Untersuchungen an zwei Diabetikern mit verschiedenen Eiweisspräparaten, Kalbsleber, Thymus und Rindfleisch ergeben.

Nach Mohrs Stoffwechseluntersuchungen sind Caseïn und Fleisch für den Diabetiker am wenigsten zuträglich, während Eiereiweiss wesentlich günstiger dasteht.

Eine vergleichende Reihe von Untersuchungen über Caseïn, Ovalbumin und Leim hat Bendix an Phloridzinhunden angestellt. Bendix ging bei seinen Untersuchungen von der Tatsache aus, dass die chemische Spaltung wesentliche Unterschiede zwischen den einzelnen Eiweisskörpern aufweist und stellte sich nun die Frage zur Beantwortung, ob bei Verfütterung z. B. des zuckerreichen Ovalbumin und des angeblich zuckerfreien Milcheiweisses (Caseïns) sich im Tierkörper die gleichen Unterschiede ergaben. Als 3. Vergleichsobjekt wurde der Leim hinzugezogen, da er ebenso wie das Caseïn reichlich Leucin enthält und auf diese Weise vielleicht zugleich die Leucinfrage zu beantworten war. Als Versuchsobjekte dienten Hunde; die Tiere lebten 8 Tage nur von viel Fett und wenig Eiweiss, hungerten 2 Tage und verrichteten am 3. grosse Muskelarbeit, dann begann die geplante Ernährung und die Phloridzininjektionen. Controllversuche hatten ergeben, dass so ernährte Hunde

so gut wie glykogenfrei sind. Bendix hat bei diesen Versuchen aus Caseïn grössere Mengen Zucker als aus Ovalbumin gewinnen können, woraus hervorzugehen scheint, dass der Zuckerkomponente des letzteren doch geringere Bedeutung zukommt. Die Leimfütterung ergab am wenigsten Zucker, was entschieden zu Ungunsten der oft vorgebrachten Leucintheorie spricht.

Im Einklange damit stehen Faltas Untersuchungen, der durch Caseïn die Zuckerbildung im Sinne einer Steigerung beeinflusst sah, nach Ovalbumin und Blutglobulin nicht.

Sehr beachtenswert sind die Schlüsse, die Falta aus eigenen und Erfahrungen anderer über den Stoffumsatz bei Diabetikern zieht. Die oft unerwartet hohen Werte $\frac{D}{N}$ bringen ihn auf die Vermutung, dass in der N-ausscheidung keineswegs ein Masstab für die Menge des zersetzten Eiweisses zu sehen sei; es sei sehr wohl denkbar, dass eine viel grössere Menge Eiweiss ihre Zuckerkomponente abstosse und zur Ausscheidung gelangen lasse, während ein grosser Teil der N-haltigen Eiweisskerne retiniert werde. Die ungleichmässige Zuckerausscheidung nach verschiedenen verfütterten Eiweissarten führt Falta einesteils auf eine zeitliche Verschiebung der N- und zugehörigen D-Ausscheidung zurück und zwar ist leztere meist schneller beendet. Andererseits glaubt er, dass manche Stoffe, hier z. B. das Caseïn, leichter angreifbar sind von Seiten des Organismus, sie führen diesem daher in der Zeiteinheit grössere Mengen verbrennbaren Materials zu, dass dieser seiner Oxydations-

schwäche wegen nun zur Ausscheidung gelangen lassen müsse.

Im Gegensatz zu den wechselnden Befunden bei Prüfung der übrigen Eiweisskörper ist es auffallend, dass nach Übereinstimmung aller Autoren das Caseïn zu grösserer Zuckerausscheidung führt, als andere Eiweissstoffe dies tun, wie Lüthje dies zuerst nachgewiesen hat.

Von den neueren therapeutischen Vorschlägen erscheint einigermassen paradox der von J. Strauss gegebene Rat, im Gegensatz zu früheren Verfahren bei der Behandlung des Diabetes mehr Kohlehydrate zu geben. Er stützt sich dabei auf eigene und anderer Autoren Erfahrungen.

Winternitz und Strasser sahen bei strenger Milchdiät schwere Diabetesformen rasch besser werden. Nach Naunyn hat schon Donkin vor 3 Jahrzehnten die Milchtherapie bei Diabetes erprobt gefunden. Dabei hat aber die Erfahrung gelehrt, dass Zuckerkranke sich Milchzucker gegenüber verschieden verhalten können, dass man also im einzelnen Fall erst ausprobieren müsse.

A. Berger hat bei Nachprüfung dieser Frage in der Nothnagelschen Klinik bei 3 ganz ähnlichen Fällen leichterer Art verschieden gute Erfolge, bei einem schweren Diabetesfall schlechten Erfolg gesehen.

Auch von anderen Klinikern, die die Milch auf ihren therapeutischen Wert bei Diabetes geprüft haben, spricht sich ein grosser Teil skeptisch aus (v. Noorden, Naunyn u. a.).

Grössere Gleichmässigkeit weisen Mossés mit Kartoffelernährung angestellte Versuche auf. Es wurde dabei statt Brot die äquivalente Menge von Kartoffeln

gereicht. Von 23 so behandelten Fällen wiesen 22 Hebung des Allgemeinzustandes auf, Mossé ist geneigt, dem grossen Wassergehalt oder den Kalisalzen der Kartoffeln diesen günstigen Einfluss zuzuschreiben.

Auf der Naturforscherversammlung in Karlsbad teilte v. Noorden mit, dass besonders bei schwerem Diabetes Hafer doppelt sogut vertragen werde wie Brot. Eine etwaige, zur Erklärung heranzuziehende grössere Vergährung resp. schlechtere Resorption der Kohlehydrate im Darm, konnte, ebenso wie bei den vorerwähnten Kartoffelkuren, durch Kotanalyse ausgeschlossen werden.

Beeinträchtigt wurde übrigens der Wert dieser Ernährungsweise dadurch, dass die Patienten nicht länger als 1—2 Wochen die Haferkost zu sich nahmen und dass die Toleranz für andere Kohlehydrate eher verringert war. Nach dem Erfolge der Haferkur stellt v. Noorden mehrere Gruppen auf; bei den schweren Formen wirkt der Hafer am günstigsten, von den leichteren Fällen gilt dagegen »neben wenigen Fällen, denen man wirklich damit nützt, stehen viele, bei denen die Behandlung ohne besonderen Vorteil ist und eine noch grössere Zahl, denen man damit ernstlich schaden kann« (citiert nach Strauss). Dagegen bezeichnen übereinstimmend v. Noorden und L. Mohr die Haferkur als das beste Mittel gegen die Acidosis.

In der »Medizinischen Klinik« 1905 Nr. 32 veröffentlicht Lüthje »einige neuere Gesichtspunkte in der Therapie des Diabetes mellitus.« Lüthje geht von der von O. Baumgarten gefundenen, schon erwähnten Tatsache aus, dass Diabetiker, deren Organismus sich doch dem intakten Zuckermolekül gegen-

über als insufficient erweist, sehr wohl im Stande sind, dessen Abbauprodukte zu oxydieren. Es liegt nahe, an das Fehlen irgend einer Fermentwirkung im diabetischen Organismus zu denken, die das Zuckermolekül weiterer Spaltung erst zugänglich machen müsste. Auch Lüthje hält es für möglich, dass in Zukunft einmal von dieser Seite die Therapie des Diabetes erfolgreicher als bisher in Angriff genommen werden könne.

Trotz Pflügers mit grossem Scharfsinne vertretener Auffassung, dass Fett ein Glykogenbildner ist, Eiweiss aber nicht, wird die klinische Behandlung des Diabetes, auf die Erfahrung gestützt, dass Eiweiss die Glykosurie vermehrt, Fett aber nicht, letzterem den Vorrang in der Nahrung belassen und auch die Eiweisskost in geeigneten Fällen noch einschränken. Man kann damit bis unter 500 gr pr. d. gehen, muss allerdings Stickstoffverlust verhüten. Eine Unterernährung muss unbedingt vermieden werden. Eine Gefahr hierzu liegt um so eher vor, als die dabei auftretende Verringerung der Glykosurie leicht den erwünschten Erfolg der Therapie vortäuschen kann.

Eine qualitative Auswahl des Eiweisses erscheint vor der Hand nicht nötig, da die Beeinflussung der Glykosurie durch verschiedene Eiweissstoffe keine, Berücksichtigung erfordernde, Unterschiede ergeben hat. Nur das Caseïn steht, wie mehrfach erwähnt, besonders ungünstig da und wäre zu vermeiden resp. einzuschränken.

Gleich den oben erwähnten Autoren hat auch Lüthje vom Hafermehl bessere Ausnutzung (oder wenigstens geringere Zuckerausscheidung) gesehen als nach Verabreichung anderer Kohlehydrate. Aber wenn auch dieser Vorteil der Haferernährung sich in

Wirklichkeit nur als begründet durch mangelhafte Resorption erweisen sollte, so ist seine Darreichung doch immer zu empfehlen, da man so auf relativ unschädliche Weise dem brennenden Verlangen der Diabetiker nach Kohlehydraten nachgeben kann.

Ich gehe nunmehr dazu über, meine eigenen Versuche zu besprechen. Wie schon erwähnt, handelte es sich darum, bei möglichst constanter Aussentemperatur den Einfluss verschiedener Kohlehydrate und Eiweissstoffe auf die quantitative Zuckerausscheidung nachzuprüfen. Drei kleinere, von Herrn Prof. Dr. Lüthje operierte Hunde dienten als Versuchsobjekte; bei allen dreien heilten die Bauchwunden ohne Complikation. Der erste Hund ging schliesslich an den Folgen des Diabetes zu Grunde, die beiden anderen blieben die ganze Zeit über frisch und munter. Alle drei frassen ihr Futter begierig und blieben während der Dauer der Versuche von irgend welchen, besonders Darmerkrankungen, verschont.

Im Übrigen waren Versuchsanordnungen und Untersuchungsmethoden, wie sie aus der Literatur hinlänglich bekannt sind. Die Temperatur konnte ohne Schwierigkeit auf 13^0 C gehalten werden, von ganz unbedeutenden, unvermeidlichen Schwankungen abgesehen.

Im ersten Versuche wurden Nutrose, Hühnereiweiss, Ovalbumin und reine Fleischnahrung verglichen. Der Quotient $\frac{D}{N}$ schwankt, wie die betr. Tabelle A lehrt, in nicht weiten Grenzen um den Minkowskischen Mittelwert 2,8 (2,04—3,31), eine Kurvendarstellung der D- und N-werte brachte den Parellismus beider besonders anschaulich zum Ausdruck. Im Allgemeinen

kann man in den einzelnen Perioden (D und N für sich verglichen), deren Ausscheidung nicht ungleichmässig nennen. Doch wurden, um diese Möglichkeit auszuschalten, von den Perioden dieses Versuches wie auch der anderen Mittelwerte aufgestellt. Nur in der IV. Periode am 2. Tage finden sich unerklärlich hohe Ausscheidung von Zucker und Stickstoff. Die Toleranz hat anscheinend keine Änderung erlitten.

Aus der Tabelle geht jedenfalls das eindeutig hervor, was zuerst von Lüthje behauptet und dann von anderen bestätigt ist, dass bei Caseïnnahrung mehr Zucker ausgeschieden wird, wie bei Ernährung mit Fleisch.

In dem Versuch, dessen Resultate die Tabelle B registriert, wurden an einen kleinen Hund verschiedene Fleischmengen und Hühnereiweiss verfüttert. Hier ist auffallend in Periode I das rasche, ganz gleichmässige Abfallen der Zuckerausscheidung, das auch in der Rubrik N : D, wenn auch nicht so auffallend zu Tage tritt. Die Fleischperioden stehen stets (wenn man in II. vom 1. Tage absieht) mit höheren durchschnittlichen $\frac{D}{N}$-werten da, als das Hühnereiweiss. Besonderer Beachtung zu verdienen, scheint mir noch der D-Wert 12,5 des ersten Tages der Periode II, und zwar aus folgenden Gründen. 1) Er stellt einen so niedrigen Wert dar, wie er bei allen folgenden Verfütterungen von 750 gr Fleisch niemals auch nur annähernd wieder vorkommt, diese sind vielmehr regelmässig um 100 % bis über 200 % grösser als er und unter sich gar nicht ungleich, der Wert 12,5 steht völlig isoliert da. 2) Er folgt — und das scheint mir zu seiner Erklärung zu dienen — unmittelbar anf

Periode I mit nur 500 gr Fleisch. Diese zeigte ja, wie oben erwähnt, ein unaufhaltsames, gleichmässiges Absinken: 17,5; 13,5; 9,0; 5,0. Bei gleichbleibender Nahrung würden wir für den 5. Tag etwa 1,0 oder 2,0 erwartet haben. Nun tritt aber plötzlich die sehr vermehrte Fleischzufuhr ein mit ihren D-werten von 27,0 und mehr, und aus diesen beiden entgegengesetzten Tendenzen erklärt sich zwanglos der Mittelwert 12,5. 3) Die Probe aufs Exempel liefert die Tatsache, dass nach Ausscheidung des Wertes 12,5 der Durchschnitt der $\frac{D}{N}$-werte in II von 1,8 auf 2,0 in die Höhe geht und sich damit IV und VI anschliesst. Ein Vergleich von I mit II, IV und VI illustriert sehr schön die von Naunyn öfters ausgesprochene Mahnung, bei Behandlung von Diabetes der Grösse der Eiweissdarreichung mehr Beachtung zu schenken und sich möglichst an der unteren Grenze zu halten. Eine Vergleichung der Eiweiss- und Fleischperioden miteinander lehrt, dass erstere etwas günstiger dastehen in Hinsicht der Zuckerausscheidung (1,84 : 2,11).

Der 3. Versuch diente dazu, den Einfluss verschiedener Kohlehydrate auf die Glykosurie festzustellen. Das Versuchstier hatte nur einen leichten Diabetes, wie einerseits die niedrigen Zahlen der Zuckerausscheidung (Maximum = 15,26 gr) und des Quotienten $\frac{D}{N}$ (0,08—1,85, meistens 0,5—1,0) lehren, andererseits die rasche Besserung der Toleranz, die sehr schön die Vergleichung der $\frac{D}{N}$-mittel gleichartiger Perioden zum Ausdruck bringt, für Dextrose: 1,58; 1,23; 0,73;

0,42; 0,23; für Milchzucker: 0,45; 0,33; für Laevulose: 0,52; 0,3. Sehr niedrige Werte hat die Verfütterung von Rohrzucker gegeben (Durchschnitt von $\frac{D}{N}$ dieser Periode = 0,32), was um so auffälliger ist, als dieser Versuch fast ganz in den Anfang der Reihe fällt. Nicht einmal der Milchzucker, der doch sonst als ziemlich harmlos gilt, steht so günstig da (0,45 und 0,33 bei schon wesentlich gebesserter Toleranz. Viel ungünstiger stehen jedoch Laevulose und Maltose da (cf. Perioden VII—XI). In der Mitte dieser Perioden (IX) steht die Maltose mit dem hohen $\frac{D}{N}$-durchschnittswert 0,7; vor und nach ihr befindet sich je eine Dextrose-Periode (VIII und X) mit 0,42 und 0,23 und als erste und letzte dieser Gruppe die Laevulosevversuche mit 0,52 und 0,3.

Diese Versuche, deren Resultate dazu noch durch die zunehmende Toleranz getrübt werden, können natürlich nicht genügen, daraus sichere, therapeutische Schlüsse zu ziehen, aber ein Punkt scheint doch wert, hervorgehoben zu werden, nämlich die geringe Steigerung der Glykosurie durch Verabreichung von Rohr- und Milchzucker, d. h. jener Zuckerarten, die neben der Stärke resp. dem Traubenzucker für praktische Ernährungsfragen in erster Linie mit in Betracht kommen. Welches der Grund der geringeren Zuckerausscheidung nach Rohr- und Milchzucker ist, dürfte nicht leicht zu sagen sein. Die Möglichkeit liegt natürlich vor, dass es sich auch hier nur scheinbar um bessere Ausnützung handelt, indem ein Teil des Rohr- oder Milchzuckers nicht zur Resorption gelangt.

Aber wenn auch, — die Tatsache der geringeren Beeinflussung der Glykosurie durch Rohrzucker und Milchzucker bleibt darum doch bestehen und wir können sie unter vorsichtiger Anwendung dazu verwerten, die heisse Sehnsucht des Diabetikers nach Kohlehydraten zu befriedigen. Dieser von Lüthje in Bezug auf Haferschleimernährung gegebene Rat gilt also auch hier.

Tabelle A

	Datum	Nahrung	Urinmenge	Zucker- Ausscheidung	Stickstoff- Ausscheidung	D : N	Mittelwert
	13. Febr.	500 gr Fleisch, 100 gr Nutrose	1300 : 2000	44,0 gr	16,36 gr	2,68	
	14.	idem	1230 : 2000	55,0 gr	21,06 gr	2,60	
I.	15.	idem	1550 : 2000	54,0 gr	17,58 r	3,06	2,95
	16.	idem	1520 : 2000	56,0 gr	16,82 gr	3,31	
	17.	idem	1310 : 2000	52,0 gr	16,80 gr	3,09	
	18.	500 gr Fleisch, 100 gr Ovalbumin	910 : 2000	35,0 gr	12,88 gr	2,71	
II.	19.	idem	840 : 2000	35,0 gr	13,32 gr	2,63	2,76
	20.	idem	640 : 2000	33,0 gr	13,32 gr	2,93	
III.	21.	500gr Fleisch, 120gr Hühnereiweiss	970 : 2000	40,6 gr	13,77 gr	2,94	2,87
	22.	idem	1170 : 2000	39,6 gr	14,11 gr	2,80	
	23.	500 gr Fleisch	1070 : 2000	25,6 gr	12,54 gr	2,04	
IV.	24.	idem	1000 : 2000	50,0 gr	16,36 gr	3,04	2,48
	25.	idem	960 : 2000	28,0 gr	11,80 gr	2,37	

Tabelle B

Datum		Nahrung	Urinmenge	Zucker-Ausscheidung	Stickstoff-Ausscheidung	D : N	Mittelwert
	25. März	500 gr Fleisch	620 : 1000	17,5 gr	13,25 gr	1,31	
I.	26.	idem	760 : 1000	13,5 gr	9,83 gr	1,38	1,04
	27.	idem	840 : 1000	9,0 gr	9,84 gr	0,90	
	28.	idem	780 : 1000	5,0 gr	8,67 gr	0,57	
	29.	750 gr Fleisch	970 : 1000	12,5 gr	12,7 gr	0,98	
II.	30.	idem	1100 : 1500	27,0 gr	12,77 gr	2,10	
	31.	idem	1300 : 1500	32,0 gr	17,29 gr	1,84	1,80 = 2,00
	1. April	idem	950 : 1500	27,3 gr	14,20 gr	1,92	
	2.	idem	870 : 1200	31,2 gr	14,55 gr	2,13	
	3.	500 gr Fleisch, 400 gr Eiweiss	750 : 1000	20,5 gr	9,97 gr	2,05	
III.	4.	idem	940 : 1200	21,6 gr	10,28 gr	2,09	1,95
	5.	idem	850 : 1000	22,0 gr	10,97 gr	2,00	
	6.	idem	960 : 1200	22,8 gr	13,84 gr	1,65	
	7.	750 gr Fleisch	1120 : 1250	30,0 gr	14,91 gr	2,01	
IV.	8.	idem	990 : 1200	36,0 gr	15,25 gr	2,36	2,25
	9.	idem	1250 : 1500	38,3 gr	15,96 gr	2,39	
	10.	500 gr Fleisch, 400 gr Eiweiss	980 : 1200	27,1 gr	11,49 gr	2,36	
V.	11.	idem	1050 : 1250	23,8 gr	11,55 gr	2,05	1,73
	12.	idem	950 : 1200	16,8 gr	12,97 gr	1,29	
	13.	idem	990 : 1200	16,8 gr	13,84 gr	1,22	
	14.	750 gr Fleisch	1020 : 1200	31,2 gr	15,66 gr	1,99	
VI.	15.	idem	1020 1200	31,2 gr	17,14 gr	1,82	2,07
	16.	idem	1030 : 1200	31,8 gr	16,47 gr	1,98	
	17.	idem	1040 : 1200	39,5 gr	15,99 gr	2,47	
	18.	500 gr Fleisch, 200 gr Eidotter	700 : 1000	32,5 gr	13,27 gr	2,44	
	19.	idem	nicht gefressen resp. erbrochen				

Tabelle C

Datum		Nahrung	Urinmenge	Zucker-Ausscheidung	Stickstoff-Ausscheidung	D : N	Mittelwerte
	10. März	500 gr Fleisch, 30 gr Traubenzucker	930 : 1000	7,5 gr	7,84 gr	0,956	0,956
	11.	500 gr Fleisch, 50 gr Traubenzucker	780 : 1000	14,5 gr	7,84 gr	1,85	
I.	12.	idem	820 : 1000	10,6 gr	7,83 gr	1,36	1,58 †
	13.	idem	790 ; 1000	12,0 gr	7,75 gr	1,54	
	14.	500 gr Fleisch, 50 gr Rohrzucker	1140 : 1500	10,05 gr	14,53 gr	0,69	
II.	15.	idem	670 : 1000	2,5 gr	10,05 gr	0,25	0,32 *
	16.	idem	730 : 1000	2,3 gr	9,65 gr	0,25	
	17.	idem	840 : 1000	0,7 gr	8,76 gr	0,081	
	18.	500 gr Fleisch, 50 gr Traubenzucker	930 : 1200	15,26 gr	10,56 gr	1,44	
III.	19.	idem	960 : 1200	?	7,25 gr	?	1,23 †
	20.	idem	800 : 1000	10,0 gr	8 61 gr	1,156	
	21.	idem	940 : 1000	10,0 gr	9,24 gr	1,08	
	22.	500 gr Fleisch, 50 gr Milchzucker	900 : 1000	5,0 gr	8,11 gr	0,62	
IV.	23.	idem	870 : 1000	4,0 gr	8,81 gr	0,454	0,45 ††
	24.	idem	850 : 1000	2,5 gr	8,79 gr	0,29	
	25.	500 gr Fleisch, 50 gr Traubenzucker	1100 : 1200	6,0 gr	6,97 gr	0,877	
V.	26.	idem	980 : 1000	6,0 gr	8,52 gr	0,7	0,73 †
	27.	idem	910 : 1000	6,0 gr	9,80 gr	0,61	
	28.	500 gr Fleisch, 50 gr Milchzucker	940 : 1200	2,4 gr	8,60 gr	0,28	
VI.	29.	idem	980 : 1200	3,6 gr	9,54 gr	0,38	0,33 ††
	30.	idem	1000 : 120 0	3,0 gr	9,37 gr	0,32	

Fortsetzung siehe auf der nächsten Seite.

Datum	Nahrung	Urinmenge	Zucker-Ausscheidung	Stickstoff-Ausscheidung	D : N	Mittelwerte
31.	500 gr Fleisch, 50 gr Laevulose	1320 ; 1500	7,5 gr	8,48 gr	0,88	
VII. 1. April	idem	1100 : 1500	3,0 gr	9,74 gr	0,31	
2.	idem	890 : 1200	4,44 gr	9,27 gr	0,48	0,52 **
3.	idem	990 : 1200	3,6 gr	8,94 gr	0,4	
4.	500 gr Fleisch, 50 gr Traubenzucker	940 : 1200	2,4 gr	8,73 gr	0,27	
VIII. 5.	idem	1060 : 1200	4,2 gr	8,94 gr	0,47	0,42 †
6.	idem	940 : 1200	4,8 gr	9,21 gr	0,52	
7.	500 gr Fleisch, 50 gr Maltose	870 : 1200	8,0 gr	8,73 gr	0,92	
IX. 8.	idem	940 : 1200	6,6 gr	9,73 gr	0,68	0,70 ***
9.	idem	890 : 1200	4,8 gr	9,61 gr	0,50	
10.	500 gr Fleisch, 50 gr Traubenzucker	1170 : 1500	3,15 gr	11,68 gr	0,27	
X. 11.	idem	1000 : 1200	1,8 gr	9,07 gr	0,19	
12.	idem	1080 : 1200	—	9,47 gr	—	0,23 †
13.	idem	1090 : 1200	—	9,87	—	
14.	500 gr Fleisch, 50 gr Laevulose	1030 : 1200	3,0 gr	10,15 gr	0,30	
XI. 15.	idem	1040 : 1200	3,0 gr	9,34 gr	0,32	0,3 **
16.	idem	640 : 1200	2,5 gr	9,2 gr	0,285	

In Tabelle C sind, der besseren Übersicht halber, die Mittelwerte gleicher Nahrungsperioden durch gleiche Zeichen kenntlich gemacht.

Literatur.

Arnheim, Zeitschr. f. diätet. u. physikal. Therapie, VIII. Bd.

Athanasiu, Pflügers Archiv B[1]. 74, 1899.

Bendix, Verhandlungen d. physiolog. Gesellsch. z. Berlin N. 11. 1900. Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 32.

Blumenthal und Wohlgemuth, Berlin. Klinische Wochenschrift 1901, Nr. 15.

Bingel, Therapie der Gegenwart 1905, Oktober.

Cremer, Zeitschrift f. Biologie 1892, Bd. 29.

Dock, Pflügers Archiv Bd. 5.

Falta, Correspondenzblatt für Schweizer Ärzte 1903 Nr. 22.

Halsey, Über Phloridzindiabetes beim Hunde, Marburg 1899.

Hartogh und Schumm, Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie 1903, Bd. 78.

Hergenhahn, Zeitschrift f. Biologie 1890, Bd. 27.

Ed. Külz, Beiträge zur Kenntnis des Glykogens, Marburg.

Kausch und Socin, Archiv f. experiment. Pathologie und Pharmakologie 1893 Bd. 31.

Kumagava, Archiv f. Anatomie und Physiologie. Physiol. Abteilung 1898.

Luchsinger, Pflügers Archiv Bd. 8.

Lüthje, Deutsches Archiv f. klinische Medizin 1904 Bd. 79.
Pflügers Archiv 1904 Bd. 106.
Zeitschr. f. klinische Medizin 39. Bd. V. u. VI, 43. Bd. III. u. IV.
Medizinische Klinik 1905 Nr. 37.

Mohr, Zeitschr. für klinische Medizin 52. Bd.

v. Mering, Pflügers Archiv Bd. 14.

Minkowski, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1893. VII.

Naunyn, Der Diabetes mellitus (bei Nothnagel).
Archiv i. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 1875 Bd. 3.

v. Noorden, Die Zuckerkrankheit.
Wiener Medizin. Presse 1902 Nr. 40.
Pavy, Die Physiologie d. Kohlehydrate 1894.
Prausnitz, Zeitschrift f. Biologie 1890 Bd. 26.
Pflüger, Pflügers Archiv Bd. 91.
Das Glykogen u. seine Beziehungen z. Zuckerkrankheit 1905.
Rolly, Deutsches Archiv f. klinische Medizin 1903 Bd. 78.
Rumpf, Berliner klinische Wochenschrift 1895 Nr. 31 u. 32.
1899 Nr. 9.
Deutsche Medizin. Wochenschrift 1900 Nr. 40.
Salomon, Virchows Archiv Bd. 47. 1869.
Schöndorff, Pflügers Archiv 1903 Bd. 99.
Pflügers Archiv 1900 Bd. 82.
Stradomsky, Zeitschr. für. diätet. und physikal. Therapie Bd. 4.
Strauss, Deutsche Mediz. Wochenschrift Nr. 45.
Therman, Zur Frage von der Zuckerausscheidung im Diabet. mellit. bei Verfütterung verschiedener Eiweisssubstanzen, Helsingfors 1905.
Tscherinow, Virchows Archiv 1869 Bd. 47.
C. Voit, Zeitschr. für Biologie 1891 Bd. 28.
Fr. Voit, Zeitschr. für Biologie 1892 Bd. 28.
Er. Voit, Zeitschr. für Biologie 1888 Bd. 25.
Weinland, Beiträge zum Verhalten des Milchzuckers im Körper. München 1899.
Wolffberg, Zeitschr. für Biologie 1876 Bd. 12.

Lebenslauf.

Verfasser der Arbeit wurde am 24. September 1880 zu Bremen geboren als Sohn des Kaufmanns Carl Müller daselbst. Er besuchte in Bremen das Gymnasium bis Oktober 1899. Nach halbjährigem Militärdienst und viersemestrigem Studium in Göttingen bestand er dort im Februar 1902 das Physicum. Nach Beendigung der klinischen Studien bestand er im Winter-Semester 1904/05 in Tübingen sein Staatsexamen und absolvierte darauf das praktische Jahr.

Die vorliegende Arbeit ist unter Herrn Prof. Dr. Lüthjes Leitung, dem ich an dieser Stelle für seine freundliche Anregung und seinen Rat meinen wärmsten Dank ausspreche, teils in Tübingen, teils in Erlangen angefertigt worden.